

Travail du service du Docteur Laubry

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° 151

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice COUPEROT

Né à Fleys (Yonne), le 6 mars 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

LA CONVALLAMARINE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926

Travail du service du Docteur Laubry

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice COUPEROT

Né à Fleys (Yonne), le 6 mars 1901

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

LA CONVALLAMARINE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Président : M. H. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RAGINE, 15

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique prophylactique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

R. UNIV
BIBLIOTHE
LEIDEN

H. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
BAUBOUIN . . . Pathologie médicale.
BINET Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRANCA . . . Histologie.
BRULÉ . . . Pathologie médicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie et ma-
 tière médicale.
CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . . Histologie.
CHIRAY . . . Pathologie médicale.
CLERC . . . Pathologie médicale.
DEBRÉ . . . Hygiène.
I. de JONG . . Anatomie pathologique.
DUVOIR . . . Médecine légale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FIESSINGER . Pathologie médicale.
FOIX Pathologie médicale.
GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
MARVIER . . . Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

NOVELACQUE . Anatomie.
JOYEUX . . . Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
LE LORIER . . Obstétrique.
LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . . Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL . Obstétrique.
LHERMITTE . Pathologie mentale.
LIAN Pathologie médicale.
MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
METZGER . . . Obstétrique.
MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.
MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
MULON . . . Histologie.
PHILIBERT . . Bactériologie.
RIBIERRE . . Pathologie médicale.
RICHET Fils . Physiologie.
TANON . . . Pathologie médicale.
VAUDESCAL . Obstétrique.
VERNE . . . Histologie.
VILLARET . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
GUÉNIOT . . Obstétrique.

MM.

RETTERRER . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
AEUVRAY. . . Clinique chirurgicale.	LÉRI. . . . Clinique médicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.	LOEPER . . . Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.	PROUST . . . Clinique chirurgicale.
LEREBoullet. Clinique médicale in- fantile.	RATHERY . . Clinique médicale.
	SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

L'ar délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA TANTE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUBRY

*Nous lui exprimons toute notre
respectueuse admiration et notre
reconnaissance.*

*Son brillant enseignement ser-
vira de guide à notre carrière
médicale.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Membre de l'Académie de médecine

Officier de la Légion d'honneur

*Qu'il reçoive l'expression de
notre vive gratitude pour l'hon-
neur qu'il nous fait en acceptant
de vouloir bien présider notre
thèse.*

du muguet qu'il décrit comme un médicament cardiaque capable de modérer les palpitations.

En 1770, Ferrein reconnaît au muguet des vertus stimulantes, diurétiques et calmantes dans l'asthme cardiaque.

La réputation de la plante périclite jusqu'au ^{xix}^e siècle. A cette époque, en 1858, Walz découvre les deux glucosides du muguet, la convallamarine qu'il retire de l'extrait aqueux des fleurs et des rhizomes desséchés et la convallarine que lui fournit l'extrait alcoolique.

Marmé en 1867 étudie expérimentalement les deux glucosides de Walz. Pour lui la convallarine donne des effets purgatifs tandis que la convallamarine est un poison cardiaque analogue à la digitaline et donnant comme elle des effets cardiaques et circulatoires marqués.

Jusqu'en 1880 la littérature est confuse à cause du grand nombre de préparations qui ont été employées. Cependant la plupart des articles sur ce sujet vantent les très remarquables propriétés diurétiques du muguet et un auteur propose de le baptiser « *Convallaria*, le trocart végétal ».

En 1880, deux médecins russes Troitzsky et Bojowlensky remarquant l'efficacité de la plante dans certaines affections cardiaques rapportent dans le journal *Vratch* quelques observations.

Germain Sée, frappé par ces résultats, étudie expérimentalement et cliniquement avec Bochefontaine la Convallamarine. En même temps, Hardy, préparateur de chimie à l'Hôtel Dieu, par une technique nouvelle

(procédé de Draggendorf), prépare une convallamarine nouvelle moins impure que celle préparée par la méthode de Walz. Ses recherches sont effectuées en 1882.

Il rapproche l'activité de la convallamarine de celle de la digitaline et rapporte le ralentissement du cœur observé expérimentalement chez les animaux supérieurs à une excitation des vagues à leur terminaison cardiaque.

Le cœur, dit-il, est ensuite atteint dans son muscle. Cliniquement la *Convallaria* exerce une action diurétique puissante chez les cardiaques hydropiques et oliguriques.

En 1884, Reboul (de Lyon) dans le laboratoire de Morat reprend l'étude de l'action de la *Convallaria*. Il emploie l'extrait total de la plante et opère sur la grenouille, le cobaye, le chat et le chien.

La conclusion qui se dégage de ses expériences est que le ralentissement des battements du cœur, produit par les injections d'extrait total de *Convallaria*, n'est pas influencé par la section des vagues, mais supprimé par une injection sous-cutanée préalable de 2 milligrammes d'atropine.

Ainsi, pour cet auteur, la *Convallaria* semblerait agir primitivement sur le système nerveux du cœur, mais électivement sur les éléments intracardiaques.

Bardet (1888) constate que l'injection de convallamarine chez la grenouille provoque d'abord une augmentation d'amplitude de la contraction cardiaque, ensuite du ralentissement du rythme, puis des pulsations

plus rapides et plus faibles et enfin l'arrêt du cœur en systole.

La convallamarine serait un poison musculaire exerçant une action faible sur les nerfs du cœur.

Laigre (Thèse de Paris, 1903) étudie dans le laboratoire du Professeur Pouchet les deux glucosides du muguet. D'après ses expériences la convallamarine serait un poison irritant, purgatif drastique et la convallamarine agirait comme un toni-cardiaque en ralentissant les battements du cœur, en les renforçant et en les régularisant. Elle aurait une influence légère sur la tension artérielle qu'elle ferait plutôt baisser, sauf aux doses toxiques.

Le suc de muguet (plante fraîche) contient 2,25 pour 1.000 de convallamarine; il a une activité pharmacodynamique différente de ce glucoside, mais son action tonique sur le cœur serait comparable.

E. Maurel, en 1906, étudie l'activité de la convallamarine chez la grenouille, le pigeon, le lapin. Selon la voie d'introduction (gastrique, hypodermique, musculaire, veineuse) il détermine les doses thérapeutiques et toxiques qu'il évalue par kilo d'animal.

Aux doses thérapeutiques la convallamarine serait successivement : vasomotrice, cardiotonique, cardio-moderatrice.

En 1921, deux auteurs américains Marvin et Paul D. White de Boston, dans un article du *Journal of American Medical Association* nous exposent les résultats qu'ils ont obtenus en clinique par l'emploi de

l'extrait fluide de muguet qui est la préparation officielle aux Etats-Unis.

Ils ont traité 12 malades : deux ont été améliorés et sur les dix autres le traitement n'a eu aucune action.

Dans les deux cas où ils ont obtenu une amélioration, ils constatent une action de la drogue semblable à celle de la digitale, avec cette différence que l'un des deux cas (cas de Cardiosclerosis sans indices de lésions valvulaires) ne présente pas d'inversion de la déviation T de l'électrocardiogramme.

Le hectblock s'est produit dans six cas. Les auteurs notent les raisons qui firent suspendre l'usage du médicament chez les dix malades qui n'avaient présenté aucune amélioration. Ce sont :

Dans un cas : le ralentissement du rythme sans amélioration des symptômes.

Dans un autre cas : la diarrhée et les douleurs abdominales

Chez un troisième malade : l'aggravation des symptômes de défaillance cardiaque.

Dans un quatrième cas : Aucune amélioration, même à doses massives.

Chez les six autres malades : aucune amélioration en même temps que les malades présentaient des signes d'intolérance (nausées, vomissements)

Dans les deux cas améliorés la drogue manifesta une action diurétique intense. Les œdèmes diminuèrent rapidement et même chez un malade disparurent complètement.

La diarrhée fut observée dans six cas.

Des électrocardiogrammes furent pris chez 8 malades chaque jour.

Dans trois cas, on nota une inversion de la déviation T en dérivation II, action analogue à celle de la digitaline.

Chez deux autres sujets l'électrocardiogramme présente une réduction de l'amplitude ventriculaire.

Chez les trois derniers malades, les tracés ne montrèrent rien de spécial.

A noter que la digitaline administrée ensuite aux malades manifesta une action prompte et favorable.

En 1924, Kraft étudie l'influence des drogues cardiaques sur le « rythme des vaisseaux périphériques ». Comme la digitaline, l'helléborine, la convallamarine est vasoconstrictive ; après injection on observe un état spasmodique et des contractions rythmiques de la paroi vasculaire.

Ch. Laubry, Routier et Deglaude (1925) étudient par l'électrocardiographie les effets toxiques des principaux poisons du cœur, digitaline, ouabaïne, convallamarine et montrent l'identité des résultats obtenus quel que soit le poison considéré.

Ils sont les premiers à étudier l'action chez l'homme de la convallamarine par voie intraveineuse.

Pour notre part, nous ne saurions mieux faire, dans l'étude des propriétés physiologiques de ce médicament, que de nous référer aux travaux importants accomplis à ce sujet par Ch. Laubry, Routier et Deglaude.

CARACTÈRES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET TOXICITÉ DE LA CONVALLAMARINE

La convallamarine se présente sous la forme d'une poudre blanche ou légèrement jaunâtre, amère, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Ce glucoside ne peut pas être obtenu à l'état de pureté chimique absolue, car on ne réussit pas à le faire cristalliser.

La convallamarine est douée d'une toxicité assez élevée. Elle a été déterminée, pour quelques animaux de laboratoire : grenouille, pigeon, cobaye, lapin, chien par Laigre et Maurel. Leurs résultats concordent à peu près complètement.

La mort survient généralement plus ou moins rapidement pour les doses suivantes :

Par kilo d'animal

Pigeon.....	0 gr. 003
Lapin.....	0 gr. 01
Cobaye.....	0 gr. 002 à 0 gr. 003
Chien.....	0 gr. 001

Le poison ayant été injecté par voie intra-musculaire

hypodermique. Par voie veineuse, la dose mortelle est un peu abaissée.

Fait important à noter, c'est que comme la digitale et l'ouabaïne, la convallamarine est très irritante pour les tissus.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CONVALLAMARINE

Nous avons vu (Historique) que la convallamarine a été généralement considérée par les divers auteurs comme un poison cardiaque, mais ceux-ci ne sont pas d'accord sur le mode d'action de ce toxique. Pour les uns (Germain Sée, Reboul de Lyon) elle agirait primitivement sur le système nerveux du cœur et électivement sur les éléments nerveux intracardiaques. Les autres comme Bardet font de la convallamarine un poison musculaire exerçant une action faible sur les nerfs du cœur.

Récemment, la méthode électrocardiographique est venue jeter un jour nouveau sur cette question. Elle a permis à Ch. Laubry et Deglaude d'objectiver les troubles de conductibilité du faisceau auriculo-ventriculaire consécutifs à une injection d'un médicament cardiotonique.

Ces auteurs ont opéré sur une grenouille à thorax ouvert, après destruction de la moelle. Ayant placé une électrode impolarisable à la base des oreillettes et une autre à la pointe du ventricule : ils ont injecté dans le sac lymphatique de la cuisse le poison à la dose de cinq milligrammes. Un électrocardiogramme a été pris tout les cinq minutes. Les tracés que nous reproduisons

ci-contre concernent une expérience réalisée dans ces conditions le 28 juin 1924. Pour permettre la comparaison nous reproduisons également les tracés électrocardiographiques pris sur une grenouille à qui on a injecté, dans les mêmes conditions, 0 gr. 00025 d'ouabaine dans le sac lymphatique de la cuisse gauche.

EXPÉRIENCE VIII. — 28 juin 1924, avec grenouille verte d'un poids de 21 grammes.

10 h. 58. — Tracé témoin PR = 16/100 de seconde, PP' = 120/100 de seconde. PP' désignant l'intervale compris entre deux soulèvements consécutifs P de l'électrocardiogramme

11 h. — Injection de 0 gr. 005 de convallamarine dans le sac lymphatique de la cuisse.

11 h. 5. — Tracé II. — PR = 18/100 de seconde, PP' = 127/100 de seconde. Léger allongement de la durée du courant d'action.

11 h. 10. — Tracé III. — PR = 19/100 de seconde, PP' = 135/100 de seconde. Allongement plus marqué de la durée du courant d'action.

11 h. 15. — Tracé IV. — PR = 20/100 de seconde, PP' = 153/100 de seconde. Allongement très marquée de la durée du courant d'action.

11 h. 20. — Tracé V. — Aplatissement de T. Durée du courant d'action augmentée considérablement et apparition de dissociation 1/2.

11 h. 25. — Tracé VI. — Inversion de T. Augmentation très grande de la durée du courant d'action. Encoche du sommet de R. La dissociation s'accroît et devient 1/3.

11 h. 30. — Bloc total. Arrêt ventriculaire.

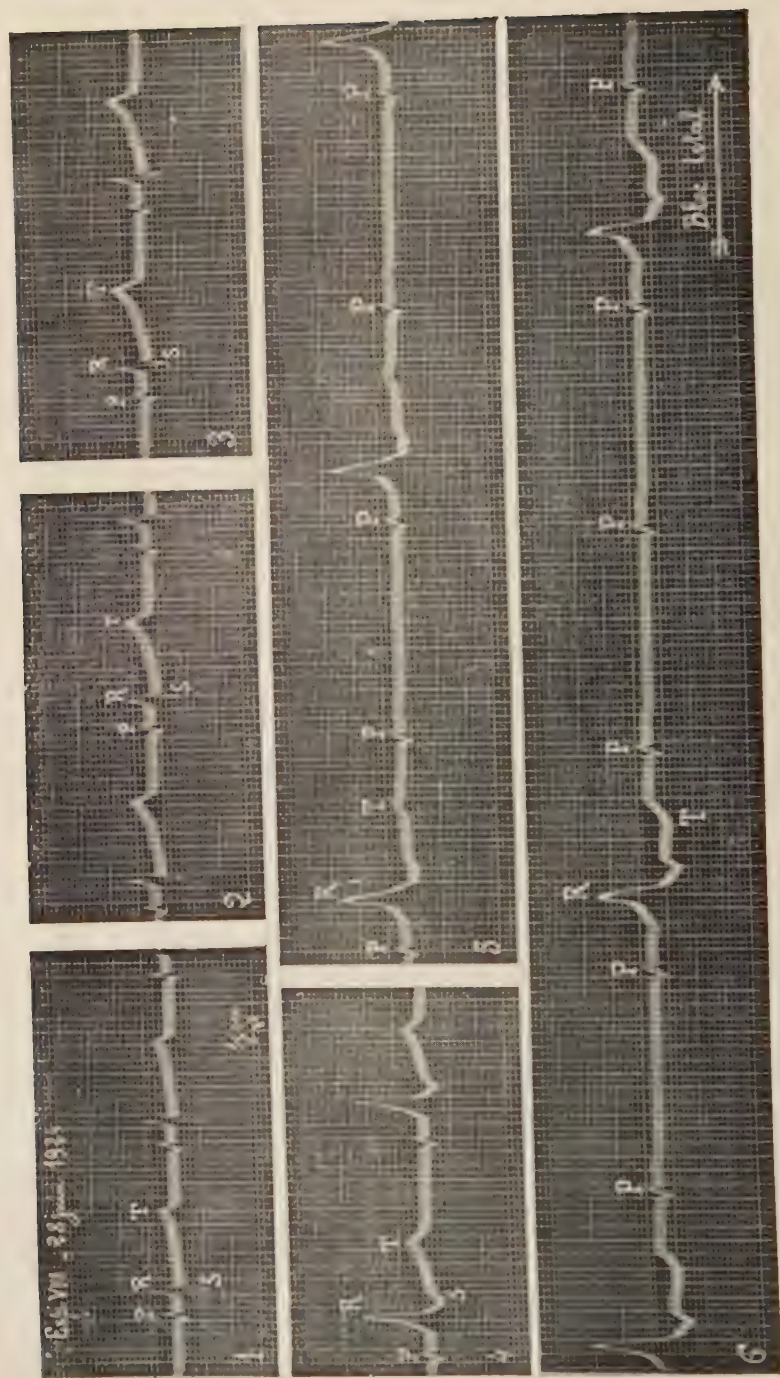


Planche I. — Tracés électrocardiographiques pris chez une grenouille après injection de Convallamarine (0 gr. 05).



Plancher II. — Tracés électrocardiographiques pris chez une grenouille après injection d'ouabaïne (0.25 mg. 0.0005).

Conclusions. — En comparant avec l'électrocardiogramme (Expérience IV) obtenu dans les mêmes conditions chez la grenouille après injection d'ouabaine, nous voyons que les variations de l'excitabilité et de la conductibilité provoqués par la convallamarine et l'ouabaine sur le faisceau auriculo-ventriculaire sont absolument superposables dans les deux cas. Dans les deux expériences les troubles de la conductibilité s'inscrivent avec la plus grande netteté : écartement de la première phase du complexe ventriculaire; allongement de l'espace PR; dissociation auriculo-ventriculaire; bloc total.

Nous constatons également que la convallamarine comme la digitaline et l'ouabaine fait apparaître sur le tracé électrique le renversement de l'onde T.

Quant à l'allongement de PP' il nous indique un ralentissement du rythme des contractions auriculaires. Il semble donc que la convallamarine produise une diminution d'excitabilité sinusale et, Delas de Toulouse, ayant constaté que ce ralentissement ne se produit pas chez l'animal atropinisé pense qu'il faut rapporter cette action ralentissante à l'excitation du vague par le glucoside, soit que cette excitation agisse sur le centre modérateur bulbaire même, soit plutôt qu'elle porte pour une part sur les appareils terminaux intracardiaques des pneumogastiques.

En définitive, cette étude nous montre que la convallamarine, comme les autres glucosides cardiotoxiques, provoque des troubles de conductibilité dans le faisceau auriculo-ventriculaire, et de plus, qu'elle ralentit le cœur par son action sur le vague.

LA CONVALLAMARINE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

L'étude expérimentale nous a montré que les différents toni-cardiaques n'ont pas de propriétés physiologiques sensiblement différentes. Qu'il s'agisse de digitaline, d'ouabaïne ou de convallamarine, les tracés électrocardiographiques indiquent une même diminution de l'excitabilité et un même trouble de la conductibilité.

De plus, comme l'a bien montré Vaquez, un cœur réfractaire à telle médication peut être sensibilisé à cette médication par l'action d'un nouveau toni-cardiaque. Ce fait a été observé fréquemment avec l'ouabaïne et la digitaline. « Il y a donc intérêt de ce point de vue à étendre la gamme des toni-cardiaques pour lutter efficacement contre l'insuffisance cardiaque. »

Partant de ces principes Ch. Laubry et Routier abordèrent l'étude clinique des propriétés cardiocinétiques du muguet. Mais au cours d'essais thérapeutiques, ces auteurs « purent opposer aux effets inconstants du muguet l'action efficace de son glucoside, la convallamarine » ce qui tient pour beaucoup aux effets émétocathartiques du muguet qui l'emportent de beaucoup sur son action toni-cardiaque. Les troubles intestinaux occasionnés par le muguet limitent son emploi à des doses insuffisantes au point de vue cardiotonique.

Aussi, utilisèrent-ils en thérapeutique cardiaque la convallamarine.

La mise au point d'une technique d'injection de ce glucoside fut assez longue. Les auteurs durent d'abord renoncer à l'injection intramusculaire trop douloureuse et trop irritante pour les tissus, malgré l'adjonction d'un anesthésique ou la grande dilution du médicament.

Finalement la voie intraveineuse fut reconnue comme étant seule possible. D'ailleurs un autre argument milite en faveur de la méthode des injections intraveineuses de la convallamarine : c'est que les toni-cardiaques agissent en général beaucoup plus énergiquement lorsqu'ils sont déversés directement dans la circulation. Le fait est bien connu pour l'ouabaïne et récemment (Thèse de Schedrovitzsky) on a observé de bons résultats thérapeutiques de la digitaline en injections intraveineuses, alors que la voie d'introduction du médicament *per os* s'était révélée inefficace.

Ensuite Laubry, Routier et Deglaude eurent à fixer les doses à la fois efficaces et non toxiques de ce médicament.

Les premiers essais eurent lieu dans le service du D^r Laubry à l'Hopital Cochin en 1922 avec des solutions contenant deux centigrammes de convallamarine pour un centimètre cube d'eau distillée.

Les résultats obtenus avec cette dose dans le traitement de l'insuffisance cardiaque furent encourageants. Cependant assez souvent le traitement dut être interrompu par suite de phénomènes d'intolérance assez ennuyeux consistant en diarrhée rebelle et en vomisse-

ments. Un accident tragique fit presque abandonner ces injections. Il s'agissait d'une malade atteinte d'insuffisance cardiaque grave, chez qui une première injection avait amené une grosse amélioration. La deuxième injection fut suivie presque aussitôt d'accidents asphyxiques, qui se terminèrent rapidement par la mort. Persuadés néanmoins de l'efficacité du médicament, Ch. Laubry, Routier et Deglaude en reprirent l'étude. Ils reprirent les injections intraveineuses en commençant par 1 milligramme pour 1 centimètre cube d'eau puis 2 milligrammes et ainsi de suite progressivement jusqu'à un centigramme. Ils constatèrent ainsi que :

1^o Pour obtenir des effets appréciables il faut employer une dose de cinq milligrammes au moins.

2^o Au-dessus de cette dose la tolérance est imparfaite. Les malades présentent alors des troubles digestifs caractérisés par de la diarrhée et des vomissement phénomènes qui nécessitent une interruption prématurée du traitement.

Finalement, la formule de 5 milligrammes pour 1 centimètre cube d'eau distillée fut arrêtée.

Depuis, plusieurs centaines d'injections intraveineuses ont été pratiquées sans accidents, à condition toutefois d'observer les mêmes principes que pour les injections intraveineuses des autres glucosides, savoir :

Pousser l'injection *lentement* et exactement dans la veine. En effet, une goutte du produit en dehors du vaisseau provoque une douleur intolérable à l'endroit de la piqûre ainsi qu'une réaction inflammatoire et une induration locales de plus ou moins longue durée.

OBSERVATIONS

Les observations qui vont suivre concernent quelques malades traités par la convallamarine dans le service du D^r Laubry.

Ces observations peuvent être classées en deux catégories:

1^o D'une part, il s'agit de malades traités d'emblée par la convallamarine.

2^o D'autre part, les autres observations concernent des malades chez qui l'action des autres toni-cardiaques avait été médiocre, ou nulle, ou s'était épuisée. Nous avons alors pratiqué des injections intraveineuses de convallamarine.

OBSERVATION I

*Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire
avec insuffisance cardiaque totale.*

M^{me} L... âgée de 45 ans entre à l'hôpital pour dyspnée très marquée et cyanose.

La dyspnée apparaît au moindre effort et aussi la nuit, réveillant la malade et l'obligeant à s'asseoir sur son lit.

Examen. — La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal gauche.

Auscultation du cœur : Tachyarythmie. Double souffle à la partie interne du troisième espace intercostal gauche.

Gros souffle systolique de la pointe.

Tension artérielle : 15-12 (Vaquez).

Foie : Gros, débordant le rebord costal et douloureux.

Œdème des membres inférieurs.

Appareil pulmonaire : Râles de bronchite disséminés dans les deux champs pulmonaires. Râles de congestion aux deux bases.

Radioscopie : Enorme dilatation de toutes les cavités cardiaques.

Electrocardiographie : Prédominance droite. Fibrillation auriculaire. Troubles du complexe.

On pratique 18 injections de convallamarine à raison de cinq milligrammes chacune.

On constate une amélioration très rapide. Les râles pulmonaires et l'œdème des membres inférieurs disparaissent. La dyspnée s'atténue.

La malade sort de l'hôpital 18 jours après son entrée et peu reprendre un travail peu fatigant.

Conclusion. — Cette observation nous montre que dans un cas grave d'insuffisance cardiaque totale la convallamarine en injections intraveineuses a amené rapidement une amélioration des signes physiques et fonctionnels.

OBSERVATION II

Maladie mitrale et insuffisance ventriculaire totale

M^{me} P... entre à l'hôpital pour des signes fonctionnels très intenses consistant en dyspnée diurne et nocturne et cyanose.

Examen de la malade. — Cœur : A l'auscultation on perçoit à la pointe un roulement présystolique, un claquement du premier bruit et un souffle systolique.

Appareil pulmonaire : Râles sous crépitants disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Foie : Gros, débordant les fausses côtes.

Œdèmes des membres inférieurs.

On pratique une injection quotidienne de convallamarine (5 mmgr.) pendant 10 jours.

On assiste alors à la disparition des œdèmes et à l'atténuation de la dyspnée. La malade peut sortir au bout de quinze jours.

Conclusion. — Comme dans l'observation précédente la convallamarine par voie intraveineuse s'est comportée comme une cardiotonique puissant.

OBSERVATION III

Myocardie

M^{me} P... âgée de 62 ans entre à l'hôpital pour crises de dyspnée et d'angor ayant fait leur apparition depuis un an.

Examen de la malade. — Cœur : Assourdissement des bruits. Tachycardie. Galop.

Tension artérielle : 18-11 (Vaquez).

Appareil pulmonaire : Râles sous-crépitanes fins aux deux bases pulmonaires.

On pratique dix injections de convallamarine (5 mmgr.) Le cœur devient régulier. Le galop n'est plus perceptible. Les signes fonctionnels ont disparu.

Conclusion. — Dans ce cas nous avons après le traitement par les injections de convallamarine constaté en plus de la disparition des signes fonctionnels, la disparition du galop; c'est là un signe important qui nous montre bien que la convallamarine comme l'ouabaïne est médicament « systolique » capable de renforcer la tonicité du myocarde.

OBSERVATION IV

Insuffisance ventriculaire gauche. Tachyarythmie

M^{me} G... âgée de 65 ans entre à l'hôpital pour dyspnée diurne et nocturne très intense.

Examen. — Cœur : A l'auscultation. Souffle systolique de la pointe. Tachyarythmie.

Pouls à 100.

Radioscopie. — Très gros cœur. Oreillette droite et ventricule gauche volumineux.

Aorte très opaque et élargissement du pédicule de la base.

Oreillette gauche volumineuse et ventricule gauche arrivant au contact de la paroi antérieure.

Foie . Gros et douloureux à la palpation.

Cedème des membres inférieurs.

On pratique 18 injections de Convallamarine (5 mmgr.).
Le cœur se régularise. Le pouls qui était à 100 à l'entrée n'est plus qu'à 80.

La malade peut marcher sans effort. Les cedèmes ont disparu rapidement. Le foie a diminué de volume et n'est plus douloureux,

Conclusion. — Dans ce cas nous notons encore une grosse amélioration des signes physiques et fonctionnels par les injections intraveineuses de convallamarine chez une malade atteinte d'insuffisance ventriculaire gauche. Mais fait important à noter la médication a agi aussi sur les troubles du rythme en régularisant le cœur qui était en arythmie complète. La convallamarine est donc aussi un médicament « diastolique ».

OBSERVATION V

Maladie mitrale et insuffisance ventriculaire gauche

M^{lle} T... âgée de 39 ans entre à l'hôpital pour dyspnée très intense avec crises nocturnes, ayant débuté il y a 4 ans.

Examen. — Cœur : A l'auscultation tachycardie. Extrasystoles. Roulement présystolique; souffle systolique et claquement de fermeture perceptibles à la pointe.

Tension artérielle : 11-8 1/2 (Vaquez).

Foie : Gros et douloureux.

Appareil pulmonaire : Râles sous-crépitaux fins aux deux bases pulmonaires.

Cedèmes des membres inférieurs.

Quantité d'urines émise par jour : 500 cme.

Urines : Contiennent de l'albumine.

On pratique 16 injections intraveineuses de convallamarine (5 mmgr.).

La dyspnée disparaît. Les signes pulmonaires rétrocedent et les œdèmes se résorbent.

Dès la troisième injection la diurèse est provoquée et la quantité d'urines émise quotidiennement est alors de 1.200 cme.

La tension artérielle monte à 12 1/2-9.

Conclusion. — Cette observation nous montre bien que comme les autres toni-cardiaques, la convallamarine est un médicament capable d'amener une diurèse très abondante chez les cardiaques oliguriques et hydro-piques. Cette action s'explique en partie par l'élévation de tension artérielle qu'elle produit.

OBSERVATION VI

Hypertension. Insuffisance ventriculaire gauche

M^{me} M... 70 ans, entre à l'hôpital pour dyspnée intense avec crises nocturnes, ayant débuté en 1914. Depuis deux mois la dyspnée est continue.

Examen. — Cœur : Tachycardie. Extrasystoles. Bruit de galop. Petit souffle systolique de la pointe. Ralentissement diastolique.

Tension artérielle : 24-13.

Appareil pulmonaire : Râles bulleux fins aux deux bases pulmonaires.

Foie : Augmenté de volume et douloureux. Œdème des membres inférieurs.

Pouls à 108 à l'entrée.

Quantité d'urines émise par jour. 1.000 cmc.

On pratique 12 injections intraveineuses de convallamarine.

On observe alors la disparition des œdèmes et de la dyspnée.

La diurèse se produit à la deuxième injection avec 1.200 cmc. d'urines par jour.

Le galop est très difficilement perceptible.

Conclusion. — Cette observation d'une malade atteinte d'insuffisance ventriculaire gauche et d'hypertension, outre qu'elle nous montre les bons effets de la convallamarine, nous fait voir que l'hypertension ne doit pas être une contre-indication du traitement.

OBSERVATION VII

*Maladie mitrale. Tachyarythmie. Insuffisance
ventriculaire totale*

M^{me} X... entre à l'hôpital pour dyspnée et œdème généralisé.

Examen. — Malade cyanosée.

Cœur: A l'auscultation. Tachyarythmie. Souffle systolique de la pointe. Dédoublément du deuxième bruit.

Foie : Débordant de trois travers de doigt le rebord costal.

Appareil pulmonaire : Râles bulleux disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Après 8 injections d'ouabaine n'ayant amené aucune amélioration, on pratique 10 injections de convallamarine et on observe alors la cessation de la dyspnée, la résorption des œdèmes.

Le cœur se régularise.

La malade se lève et marche sans dyspnée.

Conclusion. — Chez cette malade atteinte d'insuffisance cardiaque totale avec tachyarythmie, la convallamarine en injections intra-veineuses a amené une grosse amélioration des signes physiques et des signes fonctionnels, alors que les injections d'ouabaine avaient été inefficaces.

OBSERVATION VIII

Rhumatisme cardiaque évolutif ? Hyperetnsion.

Insuffisance ventriculaire gauche

M^{lle} B... 47 ans, entre à l'hôpital pour dyspnée s'accompagnant de mauvais état général, de pâleur, d'amaigrissement.

Dans ses antécédents, on relève une crise d'œdème pulmonaire.

Examen. — Cœur : A l'auscultation, on perçoit à la pointe un souffle systolique et un bruit de galop.

Tachycardie : Pouls à 108.

Foie : Gros et douloureux.

Appareil pulmonaire : Râles bulleux sur toute la hauteur des deux champs pulmonaires.

Œdème des membres inférieurs.

Urines : foncées. Albumine + +.

Température : 39 °.

L'insuffisance ventriculaire n'est pas influencée par une série d'injections d'ouabaïne (celle-ci mal supportée occasionne des vomissements). L'extrait de myocarde n'amène aucune amélioration. Le cœur réagit mal à la digitaline, à la digibaine et à la théobromine.

On obtient une amélioration considérable par la convallamarine associée à la digibaine : rétrocession des signes pulmonaires, disparition des œdèmes: On ne perçoit plus le bruit de galop à l'auscultation.

On cesse la convallamarine pendant un mois. La malade malgré la digibaine et la théobromine, fait une crise d'œdème aigu du poumon et ne peut supporter l'ouabaïne. On reprend alors la convallamarine.

Conclusion. — Cette observation met bien en évidence le fait suivant déjà constaté pour la digitaline et l'ouabaïne :

La convallamarine se montre capable de sensibiliser un cœur à une autre médication (la digibaine dans ce cas); alors que les deux médicaments utilisés séparément se fussent montrés presque inefficaces.

OBSERVATION IX

Aortite spécifique avec insuffisance ventriculaire gauche

M^{me} C... 49 ans, entre à l'hôpital pour dyspnée d'effort et de décubitus durant depuis 5 ans.

Examen. — Cœur : A l'auscultation on perçoit dans le deuxième espace intercostal droit un double souffle aortique et à la pointe un bruit de galop avec un petit souffle systolique.

Le nombre des pulsations radiales est de 96 à la minute.

Tension artérielle : 21-8.

Foie Débordant de trois travers de doigt le rebord costal

Appareil pulmonaire : Râles sous-crépitants aux deux bases pulmonaires.

Radioscopie : Gros cœur avec énorme ventricule gauche. Aorte ayant une largeur de 3 cm. 5 Aorte descendante visible. Pas d'hypertrophie des cavités droites.

Reaction de Bordet-Wassermann.

Dosage d'urée dans le sang : 0 gr. 38 par litre.

Une série de huit injections d'ouabaïne ne donne qu'une amélioration insignifiante. Par contre, on obtient une amélioration nette par injections de convallamarine.

Le traitement antisiphylitique est fait parallèlement.

Conclusion. — Il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche consécutive à une aortite spécifique. Ce cas était donc justifiable du traitement par l'ouabaïne qui, d'après Vaquez, agit surtout en relevant la tonicité du myocarde. Nous voyons cependant que l'oua-

baïne n'a amené qu'une amélioration insignifiante. La convallamarine utilisée ensuite a été au contraire très efficace.

OBSERVATION X

*Myocardie? Tachyarythmie. Insuffisance ventriculaire gauche
Pleurésie tuberculeuse*

M^{me} T... âgée de 51 ans présente à son entrée dans le service des symptômes fonctionnels très marqués : dyspnée intense. Cyanose.

Examen. A l'auscultation du cœur, on note de la tachyarythmie (pouls à 130) un souffle systolique de la pointe d'insuffisance fonctionnelle.

Appareil pulmonaire : A la base droite, matité, abolition des vibrations et du murmure vésiculaire. La ponction exploratrice ramène du liquide. A la base gauche, à l'auscultation, on note des râles bulleux.

Dix injections d'ouabaïne, après évacuation de la plèvre, ont peu d'action.

On essaie alors la convallamarine par voie intraveineuse. Celle-ci amène une amélioration nette des signes fonctionnels

Le cœur régularise, la tachyarythmie se transforme en arythmie complète à forme lente (80 pulsations du pouls à la minute).

Conclusion. — Il s'agit d'un cas d'insuffisance ventriculaire gauche avec tachyarythmie. L'ouabaïne, même après évacuation de la plèvre, n'a pas eu d'action. La convallamarine au contraire a amené une grosse

amélioration des signes fonctionnels et, fait intéressant, déjà noté dans les observations IV et VII, elle a ralenti le rythme cardiaque, le faisant passer de 130 à 80.

Ainsi la convallamarine se révèle comme un médicament très actif dans les cas d'insuffisance ventriculaire gauche avec tachyarythmie.

CONCLUSIONS

1° La convallamarine est un poison musculaire à action élective sur le cœur. Expérimentalement les variations de l'excitabilité et de la conductibilité provoquées par la convallamarine, l'ouabaïne, la digitaline sur le myocarde et sur le faisceau auriculo-ventriculaire sont absolument comparables.

2° La dose thérapeutique usuelle par jour est de 0 gr. 005 dilués dans un centimètre cube d'eau, en injection intraveineuse. En deçà on obtient des effets thérapeutiques inappréciables, au delà le médicament est mal toléré (diarrhée, vomissements).

3° A cette dose on obtient les mêmes effets thérapeutiques qu'avec l'ouabaïne ou la digitaline : diurèse abondante, élévation de la tension artérielle, disparition des œdèmes, sédation des signes fonctionnels, etc... Elle possède les mêmes indications que les autres toni-cardiaques et on peut traiter d'emblée des malades atteints d'insuffisance cardiaque par la convallamarine (Observations I, II, III, IV, V et VI).

4° Après échec complet, ou effet médiocre des toni-cardiaques classiques, on peut dans nombre de cas, avec la convallamarine, exercer une action puissante et rapide sur des phénomènes d'insuffisance cardiaque très rebelles (Observations VII, VIII, IX et X).

5° La convallamarine, par voie intraveineuse, peut réactiver la digitaline ou la digibaine et on peut, en thérapeutique cardiaque, obtenir de bons résultats par l'association des deux médicaments, alors que pris séparément, ils se fussent montrés impuissants.

6° Une indication toute spéciale du traitement par la convallamarine en injections intraveineuses est : l'insuffisance ventriculaire gauche avec tachyarythmie (Voir observations IV, VII, et X).

Dans ces cas, en effet, le médicament paraît agir :

1° Sur l'élément tonicité du myocarde en renforçant les systoles et faisant disparaître les signes de stase circulatoire.

2° Sur les troubles du rythme cardiaque en transformant la tachyarythmie en une arythmie à forme plus lente.

La convallamarine serait à la fois un médicament cardiotonique, systolique et diastolique.

Vu : le Président de la thèse,
CARNOT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

- ARY (D.). — Thérapeutic. Gazette, 1881.
- AUDHOUI. — Traité de thérapeutique.
- BARDET. — Nouveaux remèdes, 1886.
- BLONDEL. — Revue thérapeutique, 1898.
- BOJOJAWLENSKI — Vrach. 1880. Thèse inaug. Saint-Pétersbourg, 1881 et Journal de Thérapeutique de Gabler. t. VIII, p. 930.
- BOTKIN. — Allgem. Med. Central Zeetung, 1881, p. 467.
- BUCQUOY. — Congrès de thérapeutique, 1889.
- CARTHEUSER. — Mat. médicale, 1745.
- CONSTANTIN (Paul). — Soc. Thérapeut., 8 nov. 1893.
- DELAS. — Bulletin de la Société d'histoire naturelle de Toulouse, t. LIV, 1^{er} trimestre, 1926.
- DELLENBAUGH. — New-York Medical Record, 28, 196, 1882.
- DESPLATS. — Journal des connaissances médicales de Lille, 1882.
- DÆRDERLINIUS. — Diss. botanico. med. inaug. de filio convallium, 1718.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Les Nouveaux remèdes, 1886, p. 17.
- DURAND. — Thèse de Paris, 1885.
- DURIEUX (J.). — Etude comparative du muguet et de la digitaline, Thèse de Bordeaux, 1883.
- FERREIN. — Mat. Médicale, 1770.
- FILHOUD-LAVERGNE. — Etude physiologique et thérapeutique sur le Convallaria Maialis. Thèse de Paris, 1883.

- FONSSAGRIVES. — Traité de thérapeutique appliquée, 1878, t. II.
- FOURNIE. — Diss. in. Montpellier, 1883.
- HURD. — New-York medical Record, 18 nov. 1882.
- ISAEFF. — Vrach, 1881.
- JANOWSKY. — Revue therap. de Blondel (1898).
- KALMIKOFF. — Bulletin de la Soc. médic. de Charkow, 1881, n° 1.
- KRAFT. — Arch. Ges. Phys., CCIV, p. 431-497, 1924.
- LABBEE. — Convallaria maialis et convallamarine (*Gaz. hebd.*, 1884, XXI, 329, 428).
- LADEN (M.). — Etude de l'action de quelques médicaments. sur le cœur isolé de mammifère, Thèse Paris, 1909.
- LAICRE. — Etude physiologique du Convallaria mialis et de ses principes actifs. Thèse Paris, 1903.
- LAUBRY ET ROUTIER (Daniel). — Les injections intraveineuses de convallamarine en thérapeutique cardiaque *Bull. Soc. Med. Hop.*, n° 27, 30 juillet 1925.
- LEMERY. — Dict. des drogues simples, 1746.
- LEUBUSCHER. — Zeitschr. F. Klin Med., 1884, VII, 581-591.
- LEYDEN. — Wiener Med. Wochenschr., 1882.
- LOWENTHAL. — Diss. in Würzburg, 1885.
- MARAGLIANO. — Therap. Mittheil. Centrabl. F. Die Med. Wiss., 1883, n° 43.
- MARME. — Uber convallamarin ein neues Herzgft., 1867.
- MARVIN ET WHITE (PAUL D.) (de Boston). — Journal Medical American Association.
- MAUREL (E). — C. R. Soc. Biol., 1906, II, 7 et 21 juillet, p. 52 et 82, C. R. Soc. Biol, 1907, I, 8 juin, p. 1030.
- MERAT ET DELENS. — Diction. de mat. médicale, 1830.
- MOLLARD. — Lyon Medical, 3 janvier 1904, p. 40.
- MORICQUARD ET JUGOL. — Action diurétique de l'infusion de muguet chez les enfants. (*Progrès Medical*, 28, 499, 1912).
- MOSSDORF. — Diss. inaug. de lilio convallium, 1747.
- MOUTARD-MARTIN. — Soc. Thérapeutique, 12 juillet 1882.
- NATHANSOHN. — Vrach, 1877.
- NAUNYM. — Deutsch. Arch. für Klin med., 1885.

- NOGUES. — Essai sur le *Convallaria maialis*, Thèse Paris, 1883.
- PETER. — Traite des maladies du cœur; 1882.
- PIGUEIREDO. — Sem. Med., 1885, p. 229.
- POLK. — New-York Med. Rec., 11 nov. 1882.
- POUCHET ET CHEVALLIER (J.). — Action pharmacodynamique du muguet et de ses principes actifs (C. R. Soc. Therap., 24 juin 1903).
- PREVOST. — Rev. Med. de la Suisse romande, 1883, III, 278-283.
- RABUTEAU. — Eléments de thérapeutique de Gubler, t. VIII, p. 939, 1881.
- REVERLY. — New-York Rec., 11 nov. 1882.
- ROBIN (Ch.). — Traité de Thérap., 1887. Les médicaments cardiaques.
- ROBINSON. — New-York med. Rec., 11 nov. 1882.
- ROSTAING (J.). — Thèse de Lyon, 1904.
- SCHULZE. — Diss. inaug. de lilio convallium, 17, 38.
- SEE (GERMAIN). — Recherches sur le *Convallaria maialis*. (*Bull. Acad. Med.*, 4 juillet 1882).
- SEE (GERMAIN), BOCHEFONTAINE ET HARDY, — Bull. Gén. de therap., t. CIII, p. 49, 30 juillet 1882.
- SENERG. — Diss. inaug. de lilio convallium, 1739.
- SKIFASOWSKI. — Vrach, 1881, n^{os} 15 et 18.
- SMITH. — New-York Med. Rec., 1882.
- SPANGE (Van). — Proeven over de werking van *Convallaria* marine. D. Utrecht, 1887, 880.
- STANISLAS-MARTIN. — Bull. therap., 1865, t. II, p. 128.
- STILLER. — Wiener Med. Wochenschr., 1882.
- TALAMON. — Union Medic., 8 mai 1883.
- TANRET. — Bull. Gen. Thérap., t. CIII, 1882.
- TAYLOR. — New-York, med Record, 11 nov. 1882.
- TROITSKY. — Allgem med. Central Zeitung, 1881, p. 292.
- TROITSKY ET BOJOJAWLENSKY, Vrach, 1880, n^{os} 47 et 149 et Ailgem. med. central. Zeitung, 1881, n^o 1.
- WURTZ. — Diction. de chimie.

